



TITLE:

新しいcephalosporin系抗生剤 cefadroxilによる尿路感染症治療効 果

AUTHOR(S):

佐川, 史郎; 有馬, 正明; 松田, 稔; 長船, 匡男; 板谷, 宏
彬; 木下, 勝博; 水谷, 修太郎; 園田, 孝夫

CITATION:

佐川, 史郎 ...[et al]. 新しいcephalosporin系抗生剤cefadroxilによる尿路
感染症治療効果. 泌尿器科紀要 1979, 25(8): 871-876

ISSUE DATE:

1979-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122474>

RIGHT:

新しい cephalosporin 系抗生剤 cefadroxil による尿路感染症治療効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

佐川 史郎・有馬 正明
松田 稔・長船 匡男
板谷 宏彬・木下 勝博
水谷 修太郎・園田 孝夫

CLINICAL EFFECTS OF A NEW CEPHALOSPORIN CEFADROXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

Shiro SAGAWA, Masaaki ARIMA, Minoru MATSUDA,
Masao OSAFUNE, Hiroaki ITATANI, Katsuhiro KINOSHITA,
Shutaro MIZUTANI and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director; Prof. T. Sonoda)*

Clinical evaluation of a new cephalosporin, cefadroxil was performed after oral administration for 7 days on the 15 patients of simple or complicated urinary tract infections.

The results of the treatments on the 7 patients of simple urinary tract infections were excellent in 5 patients and good in two. In the complicated urinary tract infection group, the results were excellent in one, good in 4 and poor in 3 cases, namely overall effectiveness rate was 62.5 per cent.

As for side effects of cefadroxil, slight and transient nausea was seen in only one case. There was no clinical or laboratory evidence of hematological, renal or hepatic toxicity after 7 days of therapy.

In conclusion, cefadroxil was thought to be useful and safe therapeutic for urinary tract infections.

cephalosporin 系抗生剤は、その抗菌 spectrum の広さと、尿中への移行の迅速性と尿中濃度の高さ、腎毒性の少なさなどの利点を有するため、すでにいくつかの製剤が臨床に用いられており、特に尿路感染症に頻用されている。さらに、これらの有用性をより多く有する新規の cephalosporin 系抗生剤が多数開発途上にある。

今回著者は、新しく開発された cephalosporin 系抗生物質の1つである cefadroxil (BL-S578) を各種尿路感染症に使用する機会を得、その治療効果が満足できるものであったので報告する。

対 象 症 例

大阪大学泌尿器科外来で治療された患者15名を対象とした。はじめの7例 (Case No. ①～⑦) は、明ら

かな基礎疾患を有しない単純性尿路感染症であり、Table 1 に示すように、男性3名、女性4名で、平均年齢53.7歳である。これら7例中5例が急性膀胱炎で、他は慢性膀胱炎と慢性前立腺炎各1例である。他の8例 (Case No. ⑧～⑮) は、何らかの泌尿器科的基礎疾患を有する、いわゆる複雑性尿路感染症である (Table 3)。8例中男性6、女性2であり、平均年齢は60.1歳である。UTI 研究会によって定められた UTI 薬効評価基準（以下「UTI 基準」と略記する）による疾患群分類では、第1群（カテーテル留置症例）2例、第2群（前立腺術後感染症）1例、第3群（その他の上部尿路感染症）1例、第4群（その他の下部尿路感染症）3例、第6群（混合感染・非留置症例）1例である。

Table 1. Clinical summary of simple UTI cases treated with cefadroxil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Side effect
						Species	Count	Disc	
①	18	F	Acute cystitis	Pain++, Pollakiuria+	++	E. coli	10 ⁵	+++	-
②	60	M	Acute cystitis	Pollakiuria ++	++	E. coli	10 ⁵	+++	-
③	61	F	Acute cystitis	Pollakiuria ++	+++	Staphylococcus epidermidis	10 ⁵	+++	-
④	51	M	Chronic prostatitis	Pollakiuria++, Pain+	++	α -hemolytic streptococcus staphylococcus epidermidis	2x10 ⁴	++	-
				+ -	±	fungus	2x10 ³		
⑤	56	F	Acute cystitis	Pain++, Hematuria++	+	E. coli	10 ⁵	++	-
⑥	62	F	Chronic cystitis	Pollakiuria +	++	Staphylococcus aureus	10 ⁴	++	Nausea
				-	-	Enterobacter staphylococcus aureus	5x10 ³ 1500	-	
⑦	68	M	Acute cystitis	Pollakiuria ++	+++	E. coli	10 ⁵	++	-

* Before treatment
After treatment

投与方法と効果判定方法

対象15症例の尿路感染症の治療に用いた cefadroxil は、Fig. 1 のごとき構造を有し、cephalexin と酷似した薬剤である。1回投与量 500 mg を毎食後すぐに 1日3回（1日量 1.5 g）、連続7日間投与した。

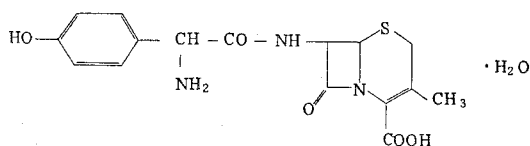


Fig. 1. Chemical structure of cefadroxil

検査は、自覚症状（排尿痛、頻尿、熱発など）、尿所見（混濁、尿蛋白、赤血球数、白血球数）、尿細菌（培養、感受性）、血液像、血液化学、肝機能の諸項目について、治療開始日または数日前と、治療終了日（7日目）におこなった。

効果判定は、「UTI 基準」にもとづき、単純性尿路感染症症例では症状、膿尿および細菌尿の変化を組み合わせて判定した。また同様に、複雑性尿路感染症症例では、膿尿と細菌尿に対する効果から総合臨床効果

判定を行なった。

なお、7日目に効果判定を行なったのは、外来診療の都合上やむをえなかったためこの点は「UTI 基準」に合っていないことを付記する。

結 果

1. 治療効果について

単純性尿路感染症7例の治療成績は、Table 1 に示した。症状、膿尿、細菌尿の変化を上段に投与開始時、下段に投与終了時の状態を記載した。これによると、症状については、Case ④で頻尿が投与前に++であったものがわずかに残存しているのみで、他の6例はすべて消退している。尿沈渣における白血球数（膿尿）でも、Case ④に±程度に残存しているのみで他は全例-となっている。

つぎに、尿中の細菌培養では、Case ①、②、③、⑤、⑦の5例は、原因菌がすべて消滅しており、治療後の培養で何ら細菌の発育を認めないが、Case ④では、原因菌は消えたものの交代菌（fungus）を2x10³個みとめており、「UTI 基準」では、「減少」（suppressed）に該当する。また、Case ⑥では、原因菌の

Table 2. Overall clinical efficacy of cefadroxil in simple UTI cases.

Symptom	Resolved			Improved			Unchanged			Efficacy on bacteriuria
Pyuria	Cleared	Improved	Unchanged	Cleared	Improved	Unchanged	Cleared	Improved	Unchanged	
Eliminated	①②③⑤ ⑦									5 (71.4%)
Bacteriuria Suppressed					④					1 (14.3%)
Unchanged	⑥									1 (14.3%)
Excellent				5 (71.4%)						Overall effectiveness rate 7/7 (100%)
Good				2 (28.6%)						
Poor				0 (0%)						

Table 3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefadroxil.

Case No	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. grouping	Symptoms [※]	Pyuria [※]	Bacteriuria [※]			Side effect
			Underlying condition				Species	Count	Disc	
⑧	63	M	Lower U.T.I.	6	Residual urine sens.++	++	E. coli	10 ⁵	+	-
			Urethral stricture		-	-	α-hemolytic streptococcus	10 ⁴	+	
⑨	63	F	Pyelonephritis, Cystitis	3	Pain on urination +	++	Flavobacterium	10 ³	+	-
			Diabetes mellitus, Lt. VUR		-	+	staphylococcus epidermidis	7×10 ²	+	
⑩	56	M	Pyelonephritis	1	Fever ++	++	E. coli	10 ⁵	+	-
			Bladder tumor		±	+	Pseudomonas aeruginosa	10 ⁵	-	
⑪	69	M	Infection of the conduit urine	4	Cloudy urine ++	+	Pseudomonas aeruginosa	10 ⁵	++	-
			B.T. ileal conduit		-	-	Proteus mirabilis	10 ⁵	++	
⑫	69	M	Cystitis	1	Cloudy urine +	+	-	0	-	-
			Bladder neck contracture		+	++	Proteus mirabilis	10 ⁴	-	
⑬	75	M	Cystitis	2	Pain on urination ++	++	Proteus mirabilis	10 ⁴	+	-
			BPH (postoperation)		-	±	Klebsiella pneumoniae	10 ⁴	+	
⑭	62	F	Chronic cystitis	4	Pollakiuria +	++	-	0	-	-
			Uterine cancer		-	+	Klebsiella pneumoniae	10 ⁴	+	
⑮	24	M	Prostatitis, cystitis	4	Pain on rt. epididymis	+	Klebsiella pneumoniae	10 ²	+	-
			Rt. epididymitis		-	++	Staphylococcus epidermidis	10 ³	+	
							Staphylococcus epidermidis	10 ⁴	-	

※ Before treatment
After treatment

staphylococcus aureus は 10⁴ 個より 1500 個に減じているが、交代菌として、*Enterobacter* 5×10³ 個を生じているため、「UTI 基準」では「不変」(unchanged)となる。

これら 7 例の結果を、「UTI 基準」にあてはめて、総合臨床効果判定を行なうと、各症例は Table 2 のごとくに位置する。すなわち、7 例中著効 5 例 (71.4%)、有効 2 例 (28.6%) で無効例はなく、有効率は 100%であった。

つぎに 8 例の複雑性尿路感染症症例の治療結果をま

とめると、Table 3 のごとくなる。症状の改善という点からみると、Case ⑩ で改善、Case ⑫ で不変であったほかは、6 例で症状がなくなっている。尿中白血球数 (pyuria) からみると、2 例 (Case ⑧, ⑪) で完全に消え、4 例 (Case ⑨, ⑩, ⑬, ⑭) で改善しているが、2 例 (Case ⑫, ⑮) では不変または悪化していた。治療前後での尿中細菌の動向をみると、尿細菌が消滅したものは 2 例 (Case ⑪, ③) にすぎず、減少したものは 2 例 (Case ⑨, ⑭) であり、交代 (replaced) は 1 例 (Case ⑧) であった。治療に抗して不

Table 4. Overall clinical efficacy of cefadroxil in complicated UTI cases.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	⑪	⑬		2
Suppressed		⑨⑭		2
Replaced	⑧			1
Unchaned		⑩	⑫⑮	3
Efficacy on pyuria	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	8
Excellent	1 (12.5%)			Overall effectiveness rate 5/8 (62.5%)
Good	4 (50%)			
Poor	3 (37.5%)			

変または悪化したものは3例 (Case ⑩, ⑫, ⑮) であった。投与前の cefadroxil に対する感受性を有する菌は1例 (Case ⑮) を除いてすべて消失または減少していたが、感受性を有しなかった2例 (Case ⑩, ⑫) で菌数の減少が得られなかったのは当然の結果である。以上の結果を「UTI 基準」にあてはめて総合臨床効果判定を行なうと、Table 4 のごとくになり、著効1例 (Case ⑪, 12.5%), 有効4例 (Case ⑧, ⑨, ⑬, ⑭, 50%), 無効3例 (Case ⑩, ⑫, ⑮, 37.5%) である。すなわち、有効率は62.5%である。

2 副作用について

末梢白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値の本剤投与前後の数値を Fig. 2 に示した。高齢者が多いため、軽度の貧血を有するものもいたが、本剤投与で特に影響をうけていない。

BUN、血清クレアチニン値 (Fig. 3) でも、cefadroxil 投与で異常な上昇を示したものはない。なお、投与開始時にクレアチニン値が1.6mg/dl を示し、終了時

1.2 mg/dl であった症例は、尿閉を生じてバルンカテーテルを留置された症例である。

肝機能を示す指標として、GOT, GPT, アルカリ

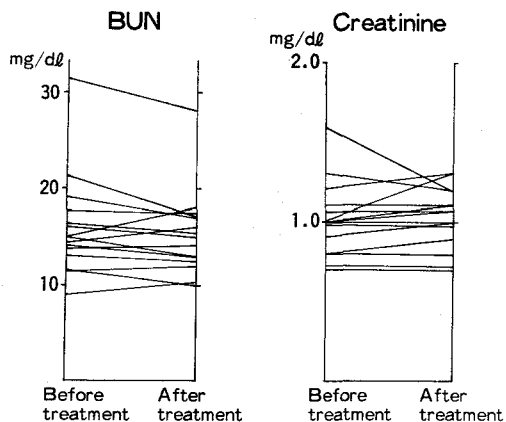


Fig. 3. Renal function before and after treatment with cefadroxil

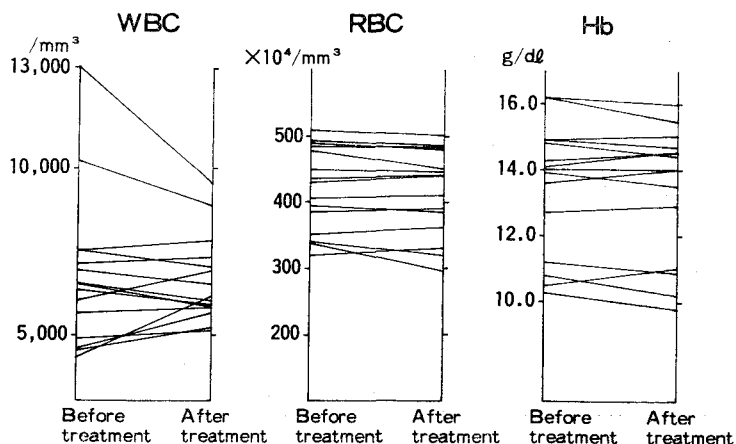


Fig. 2. Hematology before and after treatment with cefadroxil

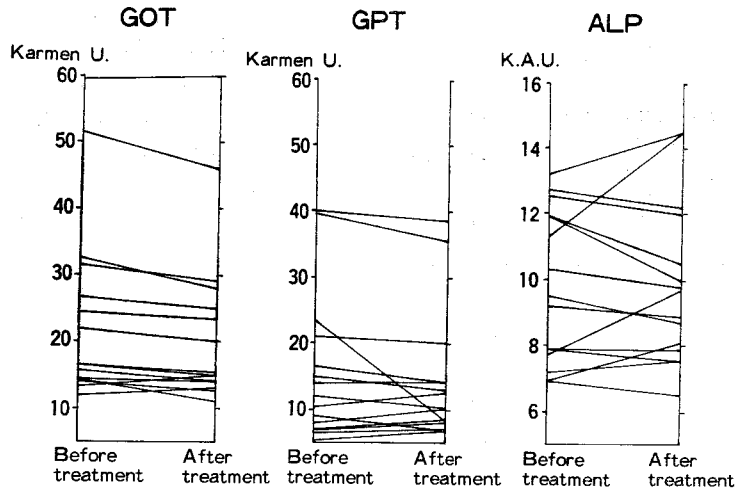


Fig. 4. Liver function before and after treatment with cefadroxil.

フォスファターゼ値を検討したが、Fig. 4 のように、投与後に異常は上昇を認めていない。

cefadroxil 服用によって、わずかに1例 (Case ⑥) で軽度の消化器症状 (嘔気) を認めたが、投与を中止することなく軽快した。他の皮疹や下痢などの副作用は生じなかった。

考 察

cefadroxil (7-[D-(α)-amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, BL-S 578) は、Fig. 1 に示すように、構造上も cephalixin ときわめて類似しているが、薬理学的な性質や抗菌スペクトラムの点でもよく似ている。しかし、Pfeffer ら (1977)¹¹ や Hartstein ら (1977)²⁰ の報告によれば、cefadroxil は cephalixin に比し、血中濃度の半減期がやや長く、尿中への排泄がやや緩徐であるという。すなわち、血中に高濃度で存在する時間がやや長く、尿中濃度の高い時間もより長く持続すると言われている。しかし、24時間での尿中への排泄は、cephalexin の85%に比し、cefadroxil は93%であるという²¹。

種々の細菌に対する cefadroxil の抗菌力を cephalixin や cephradine と対比して検討した Buck and Price (1977)²² は、これらは類似した抗菌力を有するものの、cefadroxil は、*Streptococcus pyogenes* では cephalixin より有効であり、*Streptococcus pneumoniae* や *Staphylococcus aureus* および数種のグラム陰性菌 (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) で、cephalexin と同等の効果を有していたと報告している。

Henness (1978)⁴¹ は、多数の単純性尿路感染症に対

して cefadroxil を用いた成績を報告して、93% に有効であったとしており、cephalexin の成績 (91%) に劣らないとしている。また、Santella et al. (1978)⁵² は1000例以上の治験を報告しているが、そのうち種々の尿路感染症471例に対して使用し、complete cured 78.9%, partially cured 12.7%の結果を得ている。

著者の結果では、7例の単純性尿路感染症においては、5例で症状、膿尿、細菌尿ともに完全に陰性となり、UTI 基準の著効を示しており、他の2例は原因菌は陰性化または著減したが交代菌を生じたため、膿尿の改善にもかかわらず、判定では「有効」となったものである。少数例ではあるが、有効率は100%であった。

他方、複雑性尿路感染症症例 (8例) は、細菌学的には、わずか2例で完全に陰性化したにすぎず、2例で原因菌の減少がみられ、1例で菌交代を認めている。また、3例 (Case ⑩, ⑪, ⑫) で細菌学的に改善を認めていない。これら3例の原因菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* であり、前2者は投与前の感受性テストで陰性であり、後者は僅かに感受性を認めたにすぎなかったものである。複雑性尿路感染症の場合は、カテーテル留置例や、通過障害を伴う基礎疾患を有する症例では成績が悪く、経過の短い感染症の治療成績がよい傾向がみられたが、当然の結果と言える。

著者の経験した15例中には、投与前、わずかな肝障害、腎機能障害、貧血症例もあったが、cefadroxil 投与で増悪した症例は1例もなく、安全な抗生剤であるとの印象を持ちえた。また1例に軽い消化器症状 (嘔気) を一時的に認めたが、他には全く副作用を認めな

かった。

結 語

1. 7例の単純性尿路感染症および8例の複雑性尿路感染症に対し、cefadroxil を経口投与した結果、前者に対しては7例中5例に著効、2例に有効であり（有効率100%）、後者に対しては、8例中1例に著効、4例に有効（有効率62.5%）で、3例では無効であった。
2. cefadroxil 投与により、末梢血液像、腎機能、肝機能に異常所見の認められたものは1例もなかった。わずかに1例で一過性で軽度の消化器症状がみられたにすぎず、安全に臨床で使用しうるものと考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究に使用した cefadroxil は万有製薬株式会社より提供されたものであることを付記する。

文 献

- 1) Pfeffer, M., Jackson, A., Ximenes, J. and Perche

de Menezes, J.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**: 331, 1977.

- 2) Hartstein, A. I., Patrick, K. E., Jones, S. R., Miller, M. J. and Bryant, R. E.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **12**: 93, 1977.
- 3) Buck, R. E. and Price, K. E.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**: 324, 1977.
- 4) Hennes, D. M.: *Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy Vol. 2 (in Current Chemotherapy)*, p. 1044, American Society for Microbiology, Washinton, 1978.
- 5) Stantella, P. J., Fernandez, C. A. and Rondel, R. K.: *Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy Vol. 2 (in Current Chemotherapy)*, p. 1046, American Society for Microbiology, Washinton, 1978.

(1979年5月8日迅速掲載受付)